Сваровская А. В., Тепляков А. Т., Гусакова А. М., Гарганеева А. А.
НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное стентирование

Цель

Изучение роли маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции в прогнозировании риска развития кардиоваскулярных событий после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы

Обследовано 80 пациентов (72 мужчины) с ИБС и ЧКВ, медиана возраста 56 (50;63) лет. В зависимости от наличия МС по критериям NCEP-ATP III пациенты были разделены на 2 группы: первую группу составили 32 пациента без МС, вторую группу – 48 больных с МС. В контрольную группу включено 15 человек без сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основных групп. Определение концентрации фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-10, липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (ЛП-ФЛА2), а также эндотелина-1 в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа. Пациентов наблюдали в течение 12 месяцев после ЧКВ, оценивали частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ Statistica 10.0 и Medcalc 19.2.6. Различия между сравниваемыми переменными считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для определения возможных предикторов проводился ROC-анализ с построением ROC-кривых, расчетом AUC (площади под кривой), определением COP (точки разделения по критерию Йодена) и соответствующих этой точке чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

Результаты

У пациентов с МС выявлено статистически значимое увеличение уровня маркеров воспаления в сыворотке крови по сравнению с пациентами группы контроля. Концентрация маркера внутрисосудистого воспаления ЛП-ФЛА2 в 1-й группе превышала в 2,7 раз, а во 2-й группе – в 5,1 раз показатели группы контроля ($p<0,001$). Наряду с этим, установлено увеличение концентрации эндотелина-1 в 1,9 раз в 1-й группе и в 3,7 раз в группе пациентов с МС. Через год после ЧКВ неблагоприятные исходы в виде кардиоваскулярных событий чаще встречались у пациентов с МС: 10 (20,8%) случаев рестеноза стентов и 13 (27,1%) эпизодов прогрессирования атеросклероза в коронарных артериях по данным повторной коронарографии, тогда как у пациентов без МС – по 2 (6,3%) случая рестеноза (χ^2–10,853; $p=0,002$) и прогрессирования атеросклероза (χ^2–23,651; $p=0,001$). Группы не различались по частоте инфарктов миокарда и кардиальных смертей. Наиболее значимыми предикторами неблагоприятного прогноза оказались концентрация ЛП-ФЛА2 >983,83 нг/мл (площадь под ROC-кривой 0,867, чувствительность 80% при специфичности 100%, $p<0,001$) и гиперэкспрессия эндотелина-1 >0,852 фмоль/мл (площадь под ROC-кривой – 0,885, чувствительность – 85,5%, а специфичность – 83,6%, $p<0,001$).

Заключение

Таким образом, у пациентов с МС наблюдается более выраженный дисбаланс про- и противовоспалительных факторов. Установлено, что концентрация ЛП-ФЛА2 >983,83 нг/мл и эндотелина-1>0,852 фмоль/мл являются предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС и МС после ЧКВ со стентированием коронарных артерий.

Ключевые слова

Ишемическая болезнь сердца; маркеры воспаления; липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2; эндотелин-1; метаболический синдром

Для цитирования

Svarovskaya A.V., Teplyakov A.T., Gusakova A.M., Garganeeva A.A. Role of markers of inflammation and endothelial dysfunction in the prognosis of the development of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome after coronary stenting. Kardiologiia. 2020;60(8):98–105. [Russian: Сваровская А.В., Тепляков А.Т., Гусакова А.М., Гарганеева А.А. Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное стентирование. Кардиология. 2020;60(8):98–105]

Автор для переписки

Сваровская Алла Владимировна. E-mail: kuznecova-alla@list.ru

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(8). DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n966

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс высоко атерогенных факторов сердечно-сосудистого риска и включает абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, инсулинорезистентность (ИР), провоспалительные и протромботические состояния [1].

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий (КА) является эффективным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС). При этом частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за 2-летний период наблюдения после ЧКВ в реальной клинической практике колеблется в пределах 2,0–6,7% [2]. В последние годы появились убедительные данные, что частота кардиоваскулярных осложнений и рестенозов коронарных стентов у больных ИБС на фоне МС в разы увеличивает скорость наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [3].

Тем не менее остается открытым вопрос о прогностическом значении МС в отношении ИБС, так как отсутствует четкая обоснованность пороговых значений основных и дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска, включенных в понятие МС. Таким образом, это диктует необходимость более тщательного подхода к определению уровня маркеров, позволяющих прогнозировать течение ИБС после ЧКВ у данной категории больных, что позволит оптимизировать и персонифицировать терапию у каждого больного.

Установлено, что патогенез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) взаимосвязан, при этом воспаление все чаще становится определяющим фактором в прогрессировании заболеваний и является важным компонентом иммунного ответа. Первоначально оно может защитить от инфекций и повреждения тканей и быть своевременно прекращено, когда удаляются инфекционные агенты или устраняются причины повреждения тканей. Однако неудовлетворительный воспалительный ответ может вызывать эндотелиальную дисфункцию, которая в дальнейшем способствует развитию и прогрессированию ССЗ [4–6].

Таким образом, активация противовоспалительного пути, подавление провоспалительного пути и поддержание воспалительного ответа считается многообещающей стратегией лечения ССЗ.

Одним из механизмов, посредством которого хроническое воспаление стимулирует развитие ИР, это синтез жировой тканью основных провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ИЛ-1. Данные воспалительные биомаркеры активируют врожденный иммунитет и являются важными биологическими факторами в патогенезе сахарного диабета.

В качестве одного из новых воспалительных маркеров в настоящее время рассматривается липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (ЛП-ФЛА2). В исследованиях in vivo на животных показано, что повышенные уровни ЛП-ФЛА2 в плазме могут замедлять прогрессирование атеросклероза [7]. Однако другие данные свидетельствуют о том, что ЛП-ФЛА2 способствует развитию и прогрессированию атеросклероза. Предполагается, что проатерогенная роль ЛП-ФЛА2 обусловлена провоспалительными продуктами активности ЛП-ФЛА2 в отношении окисленных фосфолипидов, которые могут способствовать развитию атеросклеротической бляшки и, в конечном итоге, приводить к образованию некротического ядра [8]. Возможно, ЛП-ФЛА2 может иметь решающее значение во время развития атеросклероза и нестабильности бляшки через воспалительные пути, вместе с тем окончательная роль данного маркера не вполне ясна.

Согласно литературным данным, установлено, что высокий уровень эндотелина-1 является предиктором тяжести течения заболевания [9] и ассоциирован с повышенным риском неблагоприятных событий у пациентов со стабильной ИБС [10, 11], АГ [12], с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка [13], с острым коронарным синдромом [14]. Однако его вклад в развитие отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений по-прежнему активно изучается.

Цель работы – изучение роли маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции в стратификации риска развития осложнений после ЧКВ у пациентов с ИБС и МС.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты дали письменное информированное согласие до начала участия в исследовании. Обследовано 80 мужчин и женщин с ИБС, медиана возраста 56 [50;63] лет. В зависимости от наличия МС по критериям NCEP-ATP III [15] пациенты были разделены на две группы: первую группу составили 32 пациента без МС, во вторую группу включено 48 больных с МС.

В контрольную группу включено 15 человек без заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основных групп. Медиана возраста лиц контрольной группы составила 58 [53; 66] лет.

Критерии включения: документированная ИБС, плановое ЧКВ. Критерии исключения: менее 6 мес. после перенесенных острых коронарных или цереброваскулярных событий, неконтролируемая АГ, онкологические, гематологические и иммунные заболевания, воспалительные заболевания в стадии обострения.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (без МС), n=32	2-я группа (МС), n=48
Мужчины/женщины	32/0	40/8
Возраст, годы	55 [50;62]	57 [50;63]
Объем талии/объем бедер	1,01 [1,0; 1,02]	1,04 [1,02; 1,05]
Стенокардия напряжения, n (%)		
III ФК IV ФК Безболевая ишемия	8 (25) 24 (75) –	8 (16,6) 34 (70,8) 3 (6,3)
ФК ХСН (NYHA), n (%) I ФК II ФК	1 (3,1) 25 (78,1) 6 (18,8)	– 42 (87,5) 6 (12,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	14 (43,8)	28 (58,3)
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	2 (6,3)	3 (6,3)
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (18,8)	11 (22,9)
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (78,1)	42 (87,5)
Нарушения углеводного обмена, n (%)	8 (25)	18 (37,5) *
Курение, n (%)	21 (65,6)	22 (45,8) *
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	10 (31,3)	18 (37,8)
СКФ (CKD-EPI): мл/мин/1,73 м²	87,5 [66,3; 95,8]	78,5 [67,1; 91,3]

* – p=0,001–0,002 – различия между двумя группами.
Данные представлены как Me [Q25; Q75], n (%).
ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

По основным клинико-демографическим показателям, существенных различий между группами выявлено не было (табл. 1). Однако установлено, что у пациентов 2-й группы значимо чаще встречались нарушения углеводного обмена (p=0,001), а пациенты 1-й группы чаще курили (p=0,002).

Медикаментозная терапия статистически значимо не различалась между группами (табл. 2).

Кроме оценки жалоб, анамнеза, объективного статуса всем пациентам проводились стандартные общеклинические и биохимические исследования. Образцы крови на анализ забирались из периферической вены натощак за 2–3 дня до проведения ЧКВ. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) оценивали с помощью иммунотурбидиметрического метода (DiaSys Diagnostic Systems, Германия). Определение концентрации инсулина (Monobind Inc., США), фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1, ИЛ-10 (Вектор-БЕСТ, Россия), ЛП-ФЛА2 (Cloud-Clone Corp., USA), а также эндотелина-1 (Biomedica, Австрия) в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа. Показатели липидного спектра, аполипопротеин- А1 (Апо-А1) и аполипопротеин-В (Апо-В) определяли ферментативным колориметрическим методом (DiaSys, Германия). ИР оценивали по индексу HOMA-IR. При значении более 2,77 диагностировали ИР.

По частоте поражения коронарных артерий (КА), количеству окклюзий, бифуркационных поражений группы в зависимости от наличия МС не различались (табл. 3).

Таблица 2. Сравнительная оценка лекарственной терапии в группах

Терапия	1 группа (без МС), n=32	2 группа (МС), n=48
Бета-адреноблокаторы	30 (93,8)	47 (97,9)
Нитраты	12 (37,5)	13 (27,1)
иАПФ	29 (90,6)	41 (85,4)
БРА	3 (9,4)	7 (14,6)
Диуретики	8 (25)	12 (25)
Антикоагулянты	6 (18,8)	11 (22,9)
Ацетилсалициловая кислота	32 (100)	48 (100)
Статины	30 (93,8)	48 (100)
Антагонисты кальция	9 (28,1)	15 (31,3)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	17 (53,1)	20 (41,7)
Клопидогрел	32 (100)	48 (100)

Данные представлены как n (%).
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Таблица 3. Характеристика поражения коронарного русла

Поражения коронарного русла	1 группа (без МС), n=32	2 группа (МС), |n=48
SYNTAX, баллы, Me [Q25; Q75]	13 [9,8;20,1]	15 [8,7;21,1]
Поражение 1 КА	12 (37,5)	15 (31,3)
Поражение 2 КА	17 (53,1)	23 (47,9)
Поражение 3 КА	3 (9,4)	7 (14,6)
Количество окклюзий КА	8 (25)	12 (25)
Вид имплантированных стентов:		
СЛП ГМС СЛП+ГМС	25 (78,1) 3 (9,4) 4 (12,5)	39 (81,3) 5 (10,4) 4 (8,3)
Осложнение вмешательства	3 (9,4)	5 (10,4)
Бифуркационное поражение	30 (93,8)	41 (85,4)

Данные представлены как n (%).
КА – коронарная артерия, СЛП – стенты с лекарственным покрытием, ГМС – голометаллические стенты.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(8). DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n966

Всем пациентам ранее было выполнено ЧКВ. Исходы вмешательства оценивались через 12 месяцев после индексного ЧКВ при повторной госпитализации в стационар или во время очного визита. Повторная коронарография выполнена у 81,3% пациентов в 1-й группе и у 83,3% – во 2-й группе. Во 2-й группе умерло (внезапная сердечная смерть) 3 пациента, остальные завершили исследование. Комбинированная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, прогрессирование ХСН, прогрессирование атеросклероза, развитие инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, церебральных катастроф, рестеноз, тромбоз стента, повторную коронарную реваскуляризацию (хирургическую, эндоваскулярную), развитие желудочковых нарушений ритма, фибрилляции предсердий, имплантацию электрокардиостимулятора. За рестеноз принимали клинически значимое (при наличии ангинозных болей) сужение диаметра просвета стента на 50% и более или наличие сужения 70% КА во всех случаях без указания на рецидив стенокардии. Гемодинамически значимые сужения КА другой локализации рассматривали как прогрессирование атеросклероза в КА.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ Statistica 10.0 и Medcalc 19.2.6. Количественные данные представляли в виде Me (Q25; Q75) – медианы и интерквартильного размаха (Q25; Q75–25-й и 75-й процентили), качественные – в виде абсолютных и относительных частот (n (%)). Для сравнения количественных переменных использовали U-тест Манна–Уитни, для сравнения качественных данных – точный критерий Фишера и критерий χ^2. Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman R). Для определения возможных предикторов проводился ROC-анализ с построением ROC-кривых, расчетом AUC (площади под кривой), определением COP (точки разделения по критерию Йодена) и соответствующих этой точке чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты

Установлено, что у пациентов 2-й группы с наличием МС уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), аполипопротеина-В (апо-В), аполипопротеина-А1 (апо-А1), соотношения апо-В/апо-А1, липопротеин (а) (Lp (a)) превышали значения в контрольной группе (p<0,001), при этом показатели в группах с МС и без МС не различались (рис. 1).

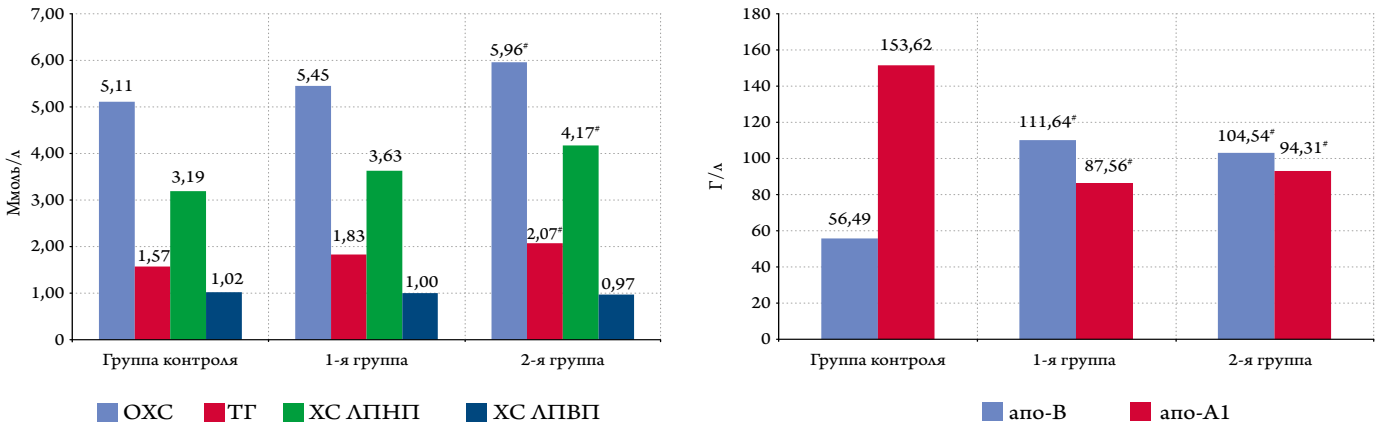
У больных с МС средний уровень инсулина в 2,1 раза превышал аналогичный показатель в группе контроля и на 34,8% (p=0,005) в группе без МС. Кроме того, индекс ИР (HOMA-IR) во 2-й группе оказался в 2,3 раза выше по сравнению с группой контроля. Уровень HbA1 в группе с МС значительно превышал этот показатель у пациентов 1-й группы и группы контроля (табл. 4).

По результатам настоящего исследования, у пациентов с МС выявлено статистически значимое увеличение уровня маркеров воспаления по сравнению с пациентами группы контроля: ФНО-α – в 2,8 раза, ИЛ-1 – в 5 раз, в то время как уровень противовоспалительного ИЛ-10 оказался ниже в 1,5 раза (рис. 2).

Концентрация маркера внутрисосудистого воспаления – ЛП-ФЛА2 в 1-й группе превышала в 2,7 раз, а во 2-й группе – в 5,1 раза показатели группы контроля (p<0,001). Наряду с этим, установлено увеличение концентрации эндотелина-1 в 1,9 раз в 1-й группе и в 3,7 раз в группе пациентов с МС (табл. 5).

Для оценки взаимосвязи изучаемых показателей у больных ИБС, перенесших ЧКВ, был проведен корреляционный анализ.

Рисунок 1. Показатели липидного профиля у пациентов с ИБС



– различия между 2 группой и группой контроля, p=0,001–0,004

– различия между 1, 2 группой и группой контроля, p=0,001

ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛПНП – холестерине липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, апо-В – аполипопротеин-В, апо-А1– аполипопротеин-А1.

Таблица 4. Характеристика маркеров углеводного метаболизма

Показатель	Контроль, n=15	1 группа (без МС), n=32	2 группа (МС), n=48	p
Глюкоза базальная, ммоль/л	4,77 [4,32; 5,22]	5,15 [4,90; 5,95]	6,15 [5,60; 7,70]	p_{1-2}=н.д.; $p_{1-к}$=н.д.; $p_{2-к}$ =н.д.
Инсулин, мкЕд/мл	5,55 [4,54; 7,01]	8,64 [6,99; 9,62]	11,65 [7,29; 17,60]	p_{1-2}=0,005; $p_{1-к}$=0,014; $p_{2-к}$ <0,001
HOMA-IR, усл. ед.	1,39 [1,02; 1,77]	2,08 [1,58; 2,35]	3,18 [2,03; 4,27]	p_{1-2}=н.д.; $p_{1-к}$=н.д.; $p_{2-к}$ <0,001
HbA1c, %	5,41 [4,92; 5,89]	5,90 [5,30; 6,35]	7,70 [6,50; 8,60]	p_{1-2}=0,012; $p_{1-к}$=н.д.; $p_{2-к}$ <0,001

Данные представлены как Me [Q25; Q75].
HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HbA1c – гликированный гемоглобин.

Таблица 5. Показатели воспаления и эндотелиальной дисфункции

Показатель	Контроль, n=15	1 группа (без МС), n=32	2 группа (МС), n=48	p
ЛП-ФЛА2, нг/мл	190,92 [166,14; 217,89]	525,36 [251,52; 799,21]	990,73 [649,12; 1255,30]	p_{1-2}<0,001; $p_{1-к}$<0,001; $p_{2-к}$ <0,001
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,33 [0,19; 0,37]	0,64 [0,35; 0,92]	1,21 [1,03; 1,91]	p_{1-2}<0,001; $p_{1-к}$=0,014; $p_{2-к}$ <0,001

Данные представлены как Me [Q25; Q75]. ЛП-ФЛА2 – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2.

Уровень ЛП-ФЛА2 положительно коррелировал с ОХС (r=0,45; p=0,001), ТГ (r=0,36; p=0,005), ХС ЛПНП (r=0,35; p=0,005), базальной гликемией (r=0,35; p=0,006), индексом HOMA-IR (r=0,27; p=0,037). В группе больных с МС установлена корреляционная связь эндотелина-1 только с инсулином (r=0,73; p<0,001) (рис. 3).

Через год после ЧКВ неблагоприятные исходы в виде кардиоваскулярных событий чаще встречались у пациентов с МС. Так, у пациентов данной группы зарегистрировано 10 (20,8%) случаев рестеноза стентов и 13 (27,1%) эпизодов прогрессирования атеросклероза в КА по данным повторной селективной коронарографии, тогда как у пациентов без МС – по 2 (6,3%) случая рестеноза и прогрессирования атеросклероза. Различий по частоте развития инфарктов миокарда и кардиальных смертей установлено не было (табл. 6).

С целью определения значимости предикторов в прогнозировании риска развития кардиосваскулярных осложнений и их критических значений был проведен ROC-анализ, построены ROC-кривые с определением пороговых значений. Наиболее значимыми предикторами оказались концентрация ЛП-ФЛА2 >983,83 нг/мл (площадь под ROC-кривой 0,867, чувствительность 80% при специфичности 100%, p<0,001) и гиперэкспрессия >0,852 фмоль/мл эндотелина-1 (площадь под ROC-кривой – 0,885, чувствительность – 85,5%, а специфичность – 83,6%, p<0,001).

Таким образом, у пациентов с МС наблюдается более выраженный дисбаланс про- и антивоспалительных факторов. Установлено, что концентрация ЛП-ФЛА2 >983,83 нг/мл и эндотелина-1 >0,852 фмоль/мл являют-

Таблица 6. Сравнительная оценка отдаленных исходов коронарного стентирования у больных ИБС

Показатель	1-я группа (без МС), n=32	2-я группа (МС), n=48	p
Повторная коронарография	27 (84,4)	39 (81,3)	н.д.
Нестабильная стенокардия	3 (9,3)	4 (8,3)	н.д.
Q-ИМ	0	1 (2,1)	н.д.
Рестеноз целевой коронарной артерии	2 (6,3)	10 (20,8)	p=0,002, df=1, χ^2–10,853
Прогрессирование атеросклероза	2 (6,3)	13 (27,1)	p=0,001, df=1, χ^2–23,651
Тромбоз ранее установленного стента	1 (3,1)	0	н.д.
Сердечно-сосудистая смерть	0	3 (6,3)	н.д.
Инсульт	0	1 (2,1)	н.д.
Нарушения ритма	1 (3,1)	0	н.д.
КШ	0	2 (4,2)	н.д.
Прогрессирование ХСН	1 (3,1)	0	н.д.
Имплантация ЭКС/РЧА	0	0	н.д.

Данные представлены как n (%). ИМ – инфаркт миокарда, КШ – коронарное шунтирование,
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭКС – электрокардиостимулятор, РЧА – радиочастотная абляция, н.д. – недостоверно.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(8). DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n966

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Небиволол 5 мг №14, №28

Небилет®

Высокоселективный $ß_1$ – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами[1]

- Эффективное снижение АД[2]
- Хорошая переносимость[2]
- Благоприятное воздействие на метаболические показатели[3]

Один раз в сутки[1]
Два механизма действия[1]
Два показания:
артериальная гипертензия, стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет

АГ-артериальная гипертензия, ХСН-хроническая сердечная недостаточность

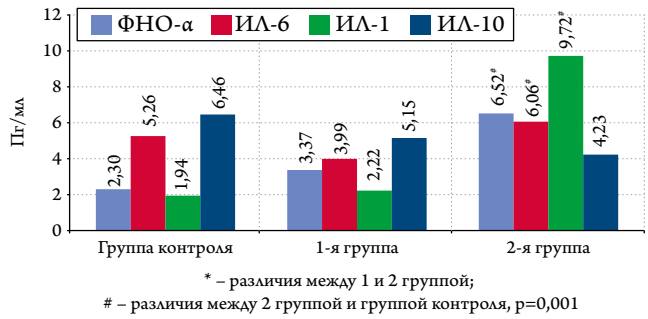
Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®
Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печёночная недостаточность (класс B и C по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флоктафенином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены часто встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет® от 05.02.2020.**

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет®
П N011417/01-050220
2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44
3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849

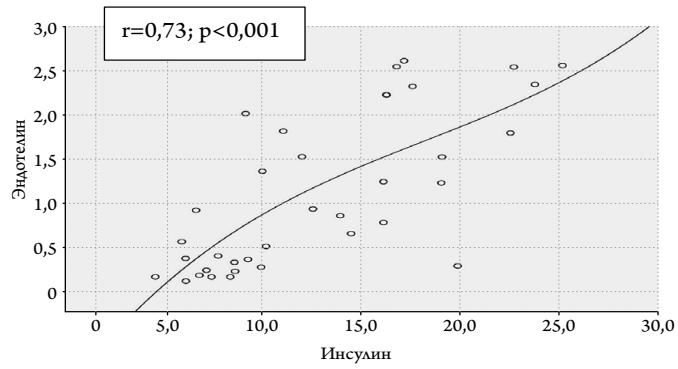
Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 http://www.berlin-chemie.ru
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 05.02.2020
RU_Neb_03_2020_v1_print одобрен 04.2020

Рисунок 2. Концентрация биомаркеров воспаления



ФНО-α – фактора некроза опухоли α, ИЛ-1 – интерлейкин-1, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-10 – интерлейкин-10.

Рисунок 3. Корреляционные взаимосвязи эндотелина-1 у пациентов с ИБС и МС



ся предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС и МС после ЧКВ со стентированием КА.

Обсуждение

Атеросклероз, лежащий в основе большинства сердечно-сосудистых событий, является системным заболеванием, включающим комбинированное воздействие воспаления и иммунологических факторов.

Поиск подходящих кардиометаболических биомаркеров является приоритетной задачей в области сердечно-сосудистой медицины. Это связано с тем, что традиционные факторы не всегда могут предсказать риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

У пациентов с ИБС и МС установлена гиперэкспрессия маркеров воспаления. Согласно данным Теплякова А. Т. с соавт. (2008), хроническое низкоинтенсивное воспаление связано с неблагоприятным профилем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа [16].

В настоящем исследовании у больных с ИБС и МС подтверждена высокая прогностическая способность ЛП-ФЛА2 и эндотелина-1 в отношении риска развития неблагоприятных исходов после ЧКВ.

Существует мнение, что ЛП-ФЛА2 – важный, исключительно перспективный сердечно-сосудистый маркер, независимый от традиционных факторов риска (в частности, от высокочувствительного С-реактивного белка) и дополняющий оценку, получаемую с помощью основных факторов риска [17]. Согласно литературным данным, ЛП-ФЛА2 – это новый биомаркер с выраженным провоспалительным эффектом и является независимым фактором риска ИБС, ишемического инсульта и основных неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний [18–20]. ЛП-ФЛА2 принимает непосредственное участие в атерогенезе, вызывая модификацию липидов и стимулируя развитие воспаления в атероматозной бляшке [21]. ЛП-ФЛА2 активно синтезируются в местах атеросклеротических повреждений и оказывает множественные проатерогенные и протромботические эффекты, обусловливая тем самым актуальность определения такого маркера для диагностики и оценки степени тяжести коронарного атеросклероза [21].

В качестве одной из причин быстропрогрессирующей формы атеросклеротических изменений в последние годы все больше обсуждается роль дисфункции эндотелия, которая рассматривается как ранняя фаза развития атеросклероза и атеротромбоза и определяется как универсальный механизм реализации атерогенного потенциала различных факторов риска атеросклероза [22].

Действие эндотелина-1 обусловлено связью с рецепторами гладких мышечных клеток сосудов, вследствие чего происходит мощное сокращение артерий, приводящее к развитию острого коронарного осложнения. В крови здорового человека эндотелин-1 присутствует в незначительном количестве, а при сердечно-сосудистой патологии его концентрация повышается пропорционально тяжести заболевания [14]. Наше исследование демонстрирует неблагоприятную прогностическую роль эндотелина-1 в отношении риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12-месячного проспективного наблюдения после ЧКВ.

Ограничения исследования

Небольшая численность выборки.

Заключение

Таким образом, у пациентов с МС наблюдается более выраженный дисбаланс про- и противовоспалительных факторов. Установлено, что концентрации ЛП-ФЛА2 >983,83 нг/мл и эндотелина-1 >0,852 фмоль/мл являются предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС и МС после ЧКВ со стентированием коронарных артерий.

Финансирование

Тема фундаментальных научных исследований по государственному заданию АААА-А15-115123110026-3.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.11.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Osmankulova G.E., Noruzbaeva A.M. Lipoprotein-associated phospholipase A2 in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. Russian Cardiology Bulletin. 2016;11(1):34–7. [Russian: Османкулова Г.Э., Норузбаева А.М. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом. Кардиологический вестник. 2016;11(1):34-7]
2. Kuznetsov V.A., Samoylova E.P., Bessonov I.S., Gultyaeva E.P., Zyryanov I.P., Berdinskikh S.G. et al. Long term results of percutaneous coronary interventions comparing with conservative management in treatment of stable ischemic heart disease patients under real circumstances. Russian Journal of Cardiology. 2016;21(2):7–11. [Russian: Кузнецов В.А., Самойлова Е.П., Бессонов И.С., Гультяева Е.П., Зырянов И.П., Берлинских С.Г. и др. Отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств в сравнении с медикаментозной терапией при лечении пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2016;21(2):7-11]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-7-11
3. Rudakova D.M., Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Osipova E.S. Predictors of coronary atherosclerosis at men with the metabolic syndrome. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;6(3):84–92. [Russian: Рудакова Д.М., Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Осипова Е.С. Предикторы коронарного атеросклероза у мужчин с метаболическим синдромом. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(3):84-92]. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-3-84-92
4. Mohamed IN, Ishrat T, Fagan SC, El-Remessy AB. Role of Inflammasome Activation in the Pathophysiology of Vascular Diseases of the Neurovascular Unit. Antioxidants & Redox Signaling. 2015;22(13):1188–206. DOI: 10.1089/ars.2014.6126
5. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving Lipid Mediators and Mechanisms in the Resolution of Acute Inflammation. Immunity. 2014;40(3):315–27. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.02.009
6. Schumann J. Does plasma membrane lipid composition impact the miRNA-mediated regulation of vascular inflammation? Medical Hypotheses. 2016;88:57–9. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.01.012
7. Dennis EA, Cao J, Hsu Y-H, Magrioti V, Kokotos G. Phospholipase A 2 Enzymes: Physical Structure, Biological Function, Disease Implication, Chemical Inhibition, and Therapeutic Intervention. Chemical Reviews. 2011;111(10):6130–85. DOI: 10.1021/cr200085w
8. Teplyakov A.T., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V., Andriyanova A.V., Suslova T.E., Nasanova O.N. et al. Lipoprotein-associated phospholipase a2 in cardiovascular risk stratification after coronary angioplasty in patients with type 2 diabetes: which decision rule threshold to choose? Bulletin of Siberian Medicine. 2015;14(2):47–54. [Russian: Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Андриянова А.В., Суслова Т.Е., Насанова О.Н. и др. Прогностическое значение липопротеин ассоциированной фосфолипазы А2 в стратификации сердечно – сосудистого риска после коронарного стентирования у пациентов с СД 2 типа: какой порог решающего правила выбрать? Бюллетень сибирской медицины. 2015;14(2):47-54]. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-2-47-54
9. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. Global Cardiology Science & Practice. 2014;2014(3):291–308. DOI: 10.5339/gcsp.2014.43
10. Chen J, Chen M-H, Guo Y-L, Zhu C-G, Xu R-X, Dong Q et al. Plasma Big Endothelin-1 Level and the Severity of New-onset Stable Coronary Artery Disease. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2015;22(2):126–35. DOI: 10.5551/jat.26401
11. Zhou B-Y, Guo Y-L, Wu N-Q, Zhu C-G, Gao Y, Qing P et al. Plasma big endothelin-1 levels at admission and future cardiovascular outcomes: A cohort study in patients with stable coronary artery disease. International Journal of Cardiology. 2017;230:76–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.082
12. Aflyatumova G.N., Sadykova D.I., Nigmatullina R.R., Chibireva M.D. Endothelial dysfunction in essential hypertension in adolescents (clinical and experimental study). Arterial Hypertension. 2017;23(2):131–40. [Russian: Афлятумова Г.Н., Садыкова Д.И., Нигматуллина Р.Р., Чибирева М.Д. Характер нарушения функции эндотелия при эссенциальной артериальной гипертензии у подростков (клинико-экспериментальное исследование). Артериальная гипертензия. 2017;23(2):131-40]. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-131-140
13. Gottlieb SS, Harris K, Todd J, Estis J, Christenson RH, Torres V et al. Prognostic significance of active and modified forms of endothelin 1 in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Clinical Biochemistry. 2015;48(4–5):292–6. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.12.012
14. Berns S.A., Schmidt E.A., Yukhno E.S., Nagirnyak O.A., Khomyakova T.A., Barbarash O.L. The effect of endothelial dysfunction on prognosis in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. Kardiologiia. 2015;55(4):14–8. [Russian: Бернс С.А, Шмидт Е.А., Юхно Е.С., Нагирняк О.А., Хомякова Т.А., Барбараш О.Л. Влияние дисфункции эндотелия на прогноз у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Кардиология. 2015;55(4):14-8]
15. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486–97. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486
16. Teplyakov A.T., Bolotskaya L.A., Vdovina T.V., Stepachesa T.A., Kuznetsova A.V., Maslov A.P. et al. Clinical and immunomodulatory effects of polyoxidonium for the correction of secondary immunodeficiency in patients with coronary heart disease associated with type 2 diabetes. Immunology. 2008;29(1):44–51. [Russian: Тепляков А.Т., Болотская Л.А., Вдовина Т.В., Степачева Т.А., Кузнецова А.В., Маслов А.П. и др. Клинические и иммуномодулирующие влияния полиоксидония для коррекции вторичного иммунодефицита у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2. Иммунология. 2008;29(1):44-51]
17. Liu H, Yao Y, Wang Y, Ji L, Zhu K, Hu H et al. Association between high-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2 and carotid atherosclerosis: a cross-sectional study. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2018;22(10):5145–50. DOI: 10.1111/jcmm.13803
18. Ge P-C, Chen Z-H, Pan R-Y, Ding X-Q, Liu J-Y, Jia Q-W et al. Synergistic Effect of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 with Classical Risk Factors on Coronary Heart Disease: A Multi-Ethnic Study in China. Cellular Physiology and Biochemistry. 2016;40(5):953–68. DOI: 10.1159/000453153
19. Huang Y, Wu Y, Yang Y, Li W, Lu J, Hu Y. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and oxidized low-density lipoprotein in young patients with acute coronary syndrome in China. Scientific Reports. 2017;7(1):16092. DOI: 10.1038/s41598-017-16464-5
20. Benderly M, Sapir B, Kalter-Leibovici O, Zimlichman R. Lipoprotein-associated phospholipase A2, and subsequent cardiovascular events and mortality among patients with coronary heart disease. Biomarkers. 2017;22(3–4):219–24. DOI: 10.3109/1354750X.2016.1171910
21. Huang F, Wang K, Shen J. Lipoprotein-associated phospholipase A2: The story continues. Medicinal Research Reviews. 2020;40(1):79–134. DOI: 10.1002/med.21597
22. Dorodneva E.F., Isakova D.N., Efanov A.Yu. Role of endothelin-1 in the development of cardiovascular disease in patients with diabetes. Medical science and education in the Urals. 2013;14(1):172–6. [Russian: Дороднева Е.Ф., Исакова Д.Н., Ефанов А.Ю. Роль эндотелина-1 в развитии кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с сахарным диабетом. Медицинская наука и образование Урала. 2013;14(1):172-6]